

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Козин В.М., Янковская Н.Н., Козина Ю.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Существует ряд фармакологических средств, обладающих цитостатической активностью (кортикостероиды, цитостатики, циклоспорин А, ретиноевая кислота, гидроксимочевина и др.), способных индуцировать физиологический апоптоз [7].

Цитостатики. При торпидном течении обычного псориаза, эритродермии, артропатическом псориазе показано применение цитостатиков (метотрексат, азатиоприн, имуран и др) [2,4]. Метотрексат назначают в случаях, когда фототерапия, ретиноиды, Ре-ПУВА-терапия не оказывают терапевтического действия [2]. Препарат не следует назначать лицам молодого и среднего возраста. При длительном приме-

нении метотрексата возможно гепатотоксическое действие, развитие тромбоцитопении, лейкопении, нарушение функции почек. Проводят соответствующие контрольные лабораторные исследования, в некоторых случаях биопсию печени [2]. Ежедневная дозировка метотрексата, принимаемая пациентом *per os* однократно или в течение суток, колеблется от 5 до 15 мг, в зависимости от оказываемого клинического эффекта и переносимости препарата [2]. При наступлении выраженных положительных клинических перемен еженедельную дозу препарата постепенно снижают и подбирают оптимальную поддерживающую дозировку.

Хорошие терапевтические результаты получены при лечении больных псориазом метотрексатом в комбинации с метилурацилом, витамином А [4], а также малыми дозами метотрексата в комбинации с фотохимиотерапией [5]. Сообщается об эффективности при лечении больных псориазом перорального приема азатиоприна (4 мг/кг в сутки в три приема в виде непрерывного цикла лечения), и успешном применении при тяжелом и упорном течении псориаза разоксана [4].

При лечении псориатического артрита отмечена эффективность инъекций фторафура (производное фторурацила) (внутривенно по 10 мл 4% раствора) в сочетании с метилурацилом и введением синактена-депо (аналог АКГГ) [4].

Циклоспорин А. Выраженные клинические результаты при распространенных и тяжелых формах псориаза наблюдаются при назначении антибиотика циклоспорина А [2,7]. Действие циклоспорина А объясняют торможением функции Т-лимфоцитов, снижением выделения ими лимфокинов, подавлением гуморальной иммунной реакции, нормализацией нарушенных процессов кератинизации и исчезновением воспалительной реакции в дерме. Циклоспорин А препятствует реакции отторжения трансплантата путем подавления транскрипции т-РНК цитокинов, синтеза ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, интерферона, ИЛ-2 Т-лимфоцитов (хелперов), ФНО, экспрессии антигенов ГКГС антиген-презентирующих клеток, стимулирует апоптоз лимфоидной ткани, т.е. снижает ряд эффектов, связанных с патологическим действием цитокинов [7]. Применение циклоспорина А приводит к снижению титра аутоантител, уменьшению количества ЦИК, активности иммунокомплексного воспаления и нормализации микроциркуляции в коже. Циклоспорин А (сандиммун, неорал) назначают внутрь, обычно в дозе 4-5 мг/кг/сут до получения выраженного клинического эффекта, затем переходят на поддерживающие дозировки препарата. Циклоспорин оказывает нефротоксическое действие, поэтому необходим контроль за артериальным давлением и уровнем креатинина сыворотки крови

[2]. Циклоспорин А сочетают с ПУВА-терапией, ультрафиолетовым облучением и другими методами.

Ретиноиды. При лечении тяжелых и упорных форм псориаза применяют ароматические ретиноиды [1,2], в частности, тигазон, не-отигазон, этретинат, ацитреин, которые снижают митотическую активность кератиноцитов и оказывают иммуностимулирующее действие. Ретиноиды обладают также фотосенсибилизирующим эффектом, в связи с чем их назначают перорально из расчета 1 мг на 1 кг массы тела больного в сочетании с ПУВА-терапией (РеПУВА). Этот комбинированный метод лечения наиболее эффективен и позволяет добиться хороших результатов с помощью меньших дозировок ретиноида и пувалена, включая пустулезные формы псориаза [1,4]. Мужчинам РеПУВА-терапию проводят с этретинатом, женщинам – с изотретиноином (женщинам необходима контрацепция на период лечения и в течение 2-х месяцев после его окончания). Рекомендуется принимать ретиноиды за 10 дней до начала ПУВА-терапии, в течение которой и через 3 месяца после ее проведения ретиноиды принимают в меньших дозах. Этим достигается уменьшение кумулятивной дозы УФ-А и снижение риска онкозаболеваний. Методика применения Ре-ПУВА-терапии: в течение 10 дней назначается ретиноид (этретинат, изотретиноин) 1 мг/кг веса тела; затем проводят ПУВА-терапию 4 раза в неделю (всего 20-25 сеансов) и дозу ретиноида уменьшают до 0,5 мг/кг веса тела; затем в течение 6 недель продолжают ПУВА-терапию 1-2 раза в неделю, а ретиноид в дозе 0,3-0,5 мг/кг веса тела продолжают принимать в течение 3^х месяцев. Данная терапия больных псориазической эритродермией в настоящее время является одной из наиболее эффективных. Значительное улучшение наступает в 90-95% случаев после 6-недельного лечения с дозой УФ-А 30-50 Дж/см² [2].

При лечении артропатического псориаза хорошие результаты дают РеПУВА-терапия в комбинации с метотрексатом [4].

Гидроксимочевина. Антиметаболит гидроксимочевина (гидроксуреа, биосупрессин) – достаточно широко используется при лечении псориаза [1]. Спектр побочных явлений заметно меньше, чем у метотрексата и других цитостатиков. Применяют при лечении псориаза как у взрослых, так и у детей. С осторожностью его следует назначать лицам репродуктивного возраста (может вызывать изменения полового хроматина).

D-пеницилламин. При псориазической артропатии возможно применение D-пеницилламина (купренил), который оказывает противовоспалительное, фибролитическое (ингибирует синтез коллагеназы), антипролиферативное (действие на ДНК и РНК), препятствует

образованию патологических аутоиммунных комплексов, стимулирует функцию Т-хелперов, оказывает антипротеазное действие [7]. Длительное применение D-пеницилламина (до 1,5 года) в суточной дозе 500-750 мг снижает выраженность артралгий и воспалительные явления в суставах. Противопоказан при повышенной чувствительности к пенициллину. Может вызвать дерматиты, угнетение лейкопоэза, нефропатию, бронхоспазм, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, которые исчезают после снижения дозы препарата или его отмены.

Системная кортикостероидная терапия. Введение в клиническую практику кортикостероидных препаратов позволило эффективно подавлять воспалительную реакцию и в ряде случаев добиваться регресса псориатических высыпаний. Однако, при снижении дозы или отмене глюкокортикоидов часто возникает обострение и рецидив болезни (синдром отмены) [1,7].

Нередко экзогенные системные кортикостероиды подавляют функцию гипоталамо-надпочечниковой системы, секрецию других гормонов (инсулин, паратгормон, кальцитонин), приводят к ожирению, появлению язв желудка и кишечника, диабета, остеопороза, гипертонии, возникновению инфекционных осложнений.

Механизм лечебного действия глюкокортикоидов при псориазе связан с ингибированием выработки провоспалительных цитокинов, антифосфолипазной активности, нормализацией микроциркуляции и ингибированием повышенной пролиферативной активности камбиального слоя эпидермиса [7].

Непродолжительные сроки клинической ремиссии и возможность возникновения генерализованных форм псориаза (пустулезного) свидетельствуют о том, что хотя кортикостероидная терапия является патогенетически оправданной, однако грозит серьезными осложнениями и развитием гипокортицизма [6].

При артропатическом псориазе возможно применение малых доз кортикостероидных препаратов в сочетании с эстрогенами, андрогенами, препаратами кальция и вазоактивными средствами в течение месяца, особенно при сочетании этих препаратов с плазмаферезом [4].

В наших исследованиях [3] мы показали, что диффузно-эритродермический процесс у больных псориазом можно эффективно купировать путем назначения подкожных инъекций гепарина (20 тыс. ЕД/сут, 10-20 дней, затем 10 тыс ЕД/сут в течение 10-20 дней), гемодеза (по 400 мл в/в, капельно, через день №3-5), проводя одновременно гидротерапию с оксидатом торфа (100 мл препарата на теллую ванну, через день, №10-12), а в начале лечения - стартовую терапию

внутривенными капельными инфузиями дексаметазона (4-8 мг, ежедневно, №3-5).

Применение данной методики лечения позволяет исключить системное назначение кортикостероидов, цитостатиков, ПУВА-терапии, гемосорбции.

Литература:

1. Адашкевич В.П. Воспалительные кожные заболевания: Практическое руководство. – Минск: ООО «Доктор Дизайн» 2003. -120с.

2. Дерматология. Атлас-справочник. /Т. Фишпатрик, Р. Джонсон, К. Вулф и др. //Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл.-Москва: «Практика», 1999.-С.76-95.

3. Козин В.М., Консвалова Н.Н. Схемы терапии больных псориазом. Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека. Витебск: ВГМУ, 2003. -С.257-260.

4. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей /Под ред. А.Л. Машкиллейсона. -М.: Медицина, 1990. -560с.

5. Фотохимиотерапия в сочетании с малыми дозами метотрексата при тяжелых формах псориаза /С.И. Довжанский, В.Н. Шерстнева, Т.Д. Мясникова, Ю.М. Самотейкина //Вестн. дерматол. -1985 -№1.-С.61-63.

6. Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз (иммуномеханизмы патогенеза и методы лечения) М.: Медицина, 1989.-224с.

7. Шилов В.Н., Псориаз-решение проблемы (этиология, патогенез, лечение) М.: Издатель В.Н. Шилов. 2001. 304с.